ÜBER DIE

WIRKUNG DES URETHANS

BEI

GESUNDEN UND GEISTESKRANKEN.

INAUGURAL-DISSERTATION,

VERFASST UND DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

K. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE

VORGELEGT VON

HERMANN GÜNTHER

AUS

BOCKENEM.

WÜRZBURG

BECKER'S UNIVERSITÄTS-BUCHDRUCKEREI

1886.

REFERENT:

HERR PROF. DR. GRASHEY.

In der neuesten Zeit haben die Nachrichten über die Wirkung des Urethans als Hypnoticum wegen der „absoluten Sicherheit“ und besonders wegen des „Mangels jeder unangenehmen Nebenwirkung“ in der medicinischen Welt berechtigtes Aufsehen erregt. Namentlich dem Psychiater musste es sehr willkommen sein, jetzt endlich das souveräne Mittel gefunden zu haben, das seine hypnotische Wirkung immer ausübt, selbst da, wo das ultimum refugium des Arztes, das Morphium, und die ganze Reihe der übrigen Hypnotica und Narkotica, das Chloralhydrat, das Paraldehyd, das Bromkalium, Bromnatrium, Opium u. s. w., ihn im Stiche liessen, ganz abgesehen davon, dass dieselben nicht selten von den unangenehmsten Nebenwirkungen begleitet waren.

In Folge der übereinstimmenden Mittheilungen verschiedener Untersucher über die vortreffliche Wirkung dieses Mittels wurden auch auf der Irren-Abtheilung des hiesigen Juliushospitals Versuche über die Wirkung dieses Ideal-Hypnoticums bei Geisteskranken angestellt, und auf Herrn Professor Dr. *Grashey's* Anregung hin hat Verfasser dieselben zum Gegenstande der vorliegenden Arbeit gemacht.

Was zunächst das Mittel selbst anlangt, so sei darüber folgendes bemerkt:

„Das Aethylurethan, schlechtweg Urethan genannt, ist als Athyläther der Carbaminsäure ein dem Harnstoff nahe

verwandter Körper. Es bildet glänzend weisse Schuppen oder Blätter. Der schwach säuerliche Geruch, sowie der kühlend salzige Geschmack erinnert zugleich deutlich an Paraffin. Der Körper ist in Wasser, Alkohol und Aether leicht löslich, schmilzt bei 51—52° C. und verflüchtigt sich bei 180° C. (Sticker.)[1]).

„Zur Darstellung des Urethans", so heisst es in der Abhandlung von *Schmiedeberg*[2]) über das Mittel, „diente fast ausschliesslich der Chlorkohlensäure - Aethylester des Handels. Derselbe wurde in der bekannten Weise durch wässriges Ammoniak in den Carbaminsäure-Ester umgewandelt, dieser der neutralisirten wässrigen Flüssigkeit durch Schütteln mit Aether entzogen, letzterer mit Wasser gewaschen, hierauf abdestillirt und das in der Retorte zurückbleibende Urethan nach dem vollständigen Uebergang des Wassers im luftverdünnten Raume abdestillirt. Die erstarrte Masse wurde in kleine Stücke zerbröckelt und über Schwefelsäure vollständig getrocknet."

E. Merck in Darmstadt giebt in seinem Cirkulare über „die neuesten chemischen und therapeutischen Präparate" unter dem Artikel „Urethan" ein kurzes Resumé über die bislang veröffentlichten Wirkungen des Mittels; es heisst dort:

„Urethan (Aethyl-) purissimum, Merck ($NH_2CO_2C_2H_5$).

Das Urethan ist der Aethyläther der Carbaminsäure und bildet weisse, in Wasser leicht lösliche Krystalle, die geruch-

---

[1]) Deutsche Medicinische Wochenschrift, 1885, No. 48. Das Urethan als Hypnoticum, von Dr. *Gerorg Sticker*, Assistenzarzt.

[2]) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Band XX. S. A. Ueber die pharmakologischen Wirkungen und die therapeutische Anwendung einiger Carbaminsäure-Ester, von Dr. *O. Schmiedeberg*.

los sind, aber einen salpeterähnlichen Geschmack [1]) besitzen. Das Präparat hat in Folge der Veröffentlichungen von Dr. *Kobert* im „Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmakotherapie", und nachdem *Schmiedeberg* physiologische Versuche damit angestellt hat, das Interesse der Aerzte erweckt.

Eine umfassende Abhandlung über das Thema hat neuerdings Privatdocent Dr. *v. Jaksch* in Wien geliefert, auf Grund deren ich die nachfolgende kurze Besprechung meinem Circulare anschliessen möchte.

v. Jaksch hat zunächst am Thiere experimentirt und gefunden, dass Urethan in Dosen von 0,5 gr. auf 1 Kilo Körpergewicht keine toxischen Wirkungen entfaltet. Die Versuche am Krankenbett, die *v. Jaksch* anfangs in Dosen von 0,25—0,5 gr. vornahm, befriedigten denselben durchaus.

Urethan dokumentirte sich als Hypnoticum bei den allerverschiedensten Zuständen; die Dosirung ward bis 1,0 gr. pro dosi gesteigert, ohne irgend welche fatale Nebenwirkungen zu provociren.

Auch bei der Schlaflosigkeit der Phthisiker tritt nach Urethan-Darreichung regelmässig ruhiger Schlaf ein.

Was wir bisher über das Mittel erfahren haben, lässt sich mit wenigen Worten resumiren:

Urethan ist ein Schlafmittel; es wirkt in Dosen von 0,25 bis 0,5 gr. unsicher und gewöhnlich erst nach wiederholter Darreichung; Gaben von 1—2 gr. lassen den hypnotischen Effect nie vermissen.

In physiologischer Beziehung dürfte sich die Wirkung des Urethans wesentlich auf das Gehirn erstrecken; eine

---

[1]) Die Bezeichnung des Urethangeschmacks als „paraffinähnlich", wie *Sticker* (l. c.) angiebt, dürfte weniger zutreffend erscheinen, als die hier gebrauchte: „salpeterähnlich."

Beeinflussung des peripheren, sensiblen Apparates ist nicht zu erkennen.

Es liegt daher auf der Hand, dass Urethan eine Wirkung gegen neuralgische Affecte nicht zu entfalten vermag, ebensowenig gegen den Husten der Phthisiker.

Dagegen besitzt das Präparat gegen andere Hypnotica erhebliche Vorzüge. Es wird gut vertragen und ruft absolut keine Nebenwirkungen hervor; der durch Urethan herbeigeführte Schlaf ähnelt durchaus dem physiologischen.

Ein weites Feld dürfte sich dem Mittel auf dem Gebiete der Kinderpraxis eröffnen.

Was die Darreichung anlangt, so lässt sich das Urethan recht wohl ohne jedes Corrigens geben, doch ist bei besonders difficilen Patienten und bei Kindern jeder Zusatz erlaubt.

Die weiter von mir dargestellten Urethane: Aethyliden-Urethan, Chloral-Urethan, Methyl-Urethan (Urethylan), werden z. Zt. geprüft.

In der „Deutschen Medicinischen Wochenschrift“ 1885, 48. sind Mittheilungen aus der Klinik des Professors *Riegel* in Giessen über Urethan enthalten. *Riegel* äussert sich sehr befriedigt über das neue Mittel, dosirt dasselbe aber bis zu 4 gr.

Auch von Russland aus kommen sehr günstige Urtheile, doch ist man dort ebenfalls der Meinung, dass Dosen von 3 bis 4 gr. anzuwenden seien.“

Sticker (l. c.) stimmt dem oberwähnten Urtheile *v. Jaksch*'s [1]) vollständig bei. Die Arbeit *Kobert*'s [2]) war dem Verfasser leider nicht zugänglich.

---

[1]) Wiener Medicinische Blätter. 1885. No. 33 und 34. Urethan, ein neues Hypnoticum, von Dr. *R. v. Jaksch*.

[2]) Jahresbericht über die Fortschritte der Pharmakotherapie, 1885. Seite 134, von Dr. *E. R. Kobert*.

Soweit die Urtheile dieser Untersucher.

Bevor Verfasser zu seinen Untersuchungen über die Wirkung des Urethans bei Geisteskranken schritt, nahm er in Anbetracht der grossen Schwierigkeiten, welche sich zur Konstatirung der subjectiven Symptome bei solchen Kranken darbieten, vorher erst einige Versuche an Gesunden vor.

I.

Die 30jährige Frau B. D. hatte lange Zeit hindurch an nervöser Schlaflosigkeit zu leiden, und zwar in der Art, dass sie in der Regel zwei Stunden nach dem Einschlafen wieder erwachte und dann in den nächsten drei bis vier Stunden selten wieder Schlaf finden konnte. Ihr wurde das Mittel in der Weise verordnet, dass sie, sobald sie nach kurzem Schlafe wieder erwachte, 1,0 gr Urethan in einem achtel Liter Zuckerwasser gelöst einnehmen sollte; sofern das aber nach 20 Minuten noch ohne Wirkung sei, möge sie noch 1,0 gr. Urethan in der gleichen Lösung nehmen.

Da die Darreichung von 1,0 gr. immer ohne Erfolg blieb, so nahm sie 20 Minuten nach Verabreichung der ersten Dosis die zweite gleich grosse zu sich; es trat dann 10 bis 15 Minuten, nachdem das letzte Pulver genommen war, ruhiger Schlaf ein, der vier bis fünf Stunden anhielt.

Das wurde acht Tage lang fortgesetzt und jedesmal mit demselben Erfolge. Als sie das Urethan einige Tage aussetzte, hielt auch die Schlaflosigkeit wieder an.

Die Patientin klagte jedoch allemal nach dem Gebrauche des Mittels über ein leichtes Benommensein bei dem Erwachen, „ähnlich wie man es wohl bei sehr starkem Schnupfen habe“; ausserdem war in der Regel Brechneigung vorhanden. Das Benommensein hielt 2—3 Stunden an und verschwand dann von selbst. Zum eigentlichen Erbrechen kam es nie. Sonstige Nebenwirkungen wurden bei ihr nicht beobachtet.

(Es war in diesem Falle das Urethan nur experimenti causa gegeben worden; die eigentliche Schlaflosigkeit wurde später erfolgreich mit Bromnatrium behandelt.)

Genauere Untersuchungen hat der Verfasser an einigen Kollegen und an sich selbst angestellt und anstellen lassen.

II.

Dem 23jährigen Dr. med. Theodor F. wurde drei Stunden nach dem Aufstehen morgens 9 Uhr 15 Minuten 1,0 gr. Urethan in einem achtel Liter Wasser gelöst gegeben. Die Athmung erfolgte kurz vor dem Einnehmen 14 Mal in der Minute, und die Pulsfrequenz betrug 74.

Nach 15 Minuten stellte sich leichte Müdigkeit ein, die aber nicht zum Schlafe führte. Es wurde daher 9 Uhr 35 Minuten noch eine Dosis von 1,5 gr. in gleicher Lösung gegeben. Die Athmung wurde danach ein wenig frequenter, 16 bis 17 Mal in der Minute, der Puls hingegen langsamer, 70. Als sich um 10 Uhr immer noch kein Schlaf eingestellt hatte, wurde noch 1,0 gr. gegeben. Die Scene änderte sich dadurch nur insofern, als die Pulsfrequenz noch weiter sank, 64 in der Minute; im übrigen aber blieb der Zustand derselbe, d. h. also: leichte Müdigkeit, aber kein Schlaf. Um 10 Uhr 30 Minuten verschwand auch noch diese leichte Müdigkeit, und es konnte deshalb von einer weiteren Beobachtung abgesehen werden.

(F. bemerkte ironisch: „Hätte ich das Schlafmittel nicht genommen, wäre ich jedenfalls eingeschlafen!“)

Es stellte sich nach ungefähr einer halben Stunde leichter Kopfschmerz und ganz geringe Brechneigung ein, die jedoch nach einer Stunde völlig verschwunden waren.

III.

Der 26 Jahre alte cand. med. Heinrich K., der sich gewöhnlich nachts 11 Uhr zur Ruhe begiebt, legte sich dies

Mal abends 8 Uhr 50 Minuten zum Schlafen nieder, nachdem er vorher 3,0 gr. Urethan in Wasser gelöst auf einmal zu sich genommen hatte. Die Athmung erfolgte kurz vorher verhältnissmässig schnell, wenn auch noch innerhalb der normalen Grenzen, 18 Mal in der Minute; die Pulsfrequenz betrug 72.

Um 9 Uhr 5 Minuten, also nach einer Viertelstunde, verfiel K. in einen leichten Schlummer, aus dem er jedoch beim leisesten Geräusche wieder erwachte.

Als sich nach weiteren 15 Minuten der Schlaf noch nicht wieder eingestellt hatte, wurde ihm noch 1,0 gr. gegeben.

Um 9 Uhr 40 Minuten, also nach 20 Minuten, war ruhiger Schlaf eingetreten, der von dem normalen äusserlich sich in nichts unterschied.

Um 10 Uhr war die Herzthätigkeit gegen vorher etwas geringer geworden, 63 Pulsschläge in der Minute, die Athmung dagegen erfolgte um ein weniges schneller, 21 Athemzüge in der Minute.

Der Schlaf war nicht tief, er wurde öfters durch Erwachen unterbrochen.

Nach 8stündigem Schlafe erwachte K., das Wohlbefinden war ein vortreffliches; von Kopfschmerz und Brechneigung nicht die Spur.

IV.

Der 26jährige Verfasser G. stellte an sich folgende Versuche an. Er legte sich, was sonst nie vor 11 Uhr nachts geschah, abends 9 Uhr zum Schlafen nieder, ohne jedoch Urethan zu nehmen. Es erfolgte nach etwa $1^1/_2$ Stunden Schlaf, der aber sehr unruhig war und während der Nacht sehr häufig durch plötzliches Ewachen gestört wurde; erst morgens nach 4 Uhr trat ruhiger, tiefer Schlaf ein.

Am folgenden Abend ging er abermals um 9 Uhr zur Ruhe, nachdem er tags über ganz dasselbe zu derselben Zeit gegessen und getrunken hatte, wie am vorigen Tage.

Dies Mal nahm er 0,5 gr. Urethan in Wasser gelöst zu sich.

Der Puls war unmittelbar vor dem Niederlegen ruhig und voll und machte 72 Schläge in der Minute, die Athmung erfolgte 12 Mal.

Etwa 5 Minuten, nachdem das Mittel genommen war, verspürte G. ein leichtes Wärmegefühl im Magen, dem bald ein Gefühl von Hitze, über den ganzen Körper verbreitet, folgte; auch trat nach 15 Minuten ziemlich profuse Schweissabsonderung ein, die jedoch nicht lästig fiel.

Als nach 20 Minuten kein Schlaf eingetreten war, wurde abermals Urethan in gleicher Dosis und Lösung gegeben.

Nach 15 Minuten (9 Uhr 35 Minuten) schlief G. ruhig ein. Der Puls war langsamer geworden, 64 in der Minute, aber immer voll und kräftig, die Athmung hingegen ein wenig beschleunigt, 14 tiefe und ruhige Athemzüge in der Minute.

Als 9 Uhr 55 Minuten an G. eine neue Pulsprüfung vorgenommen werden sollte, erwachte er bei der leisen Berührung sofort. Nach etwa 15 Minuten trat dann wieder ruhiger Schlaf ein, der bis morgens 6 Uhr ununterbrochen anhielt.

Aeusserlich war der Urethanschlaf von dem physiologischen nicht zu unterscheiden, höchstens dass die Athmung um ein geringes schneller war, als beim normalen Schlafe.

G. befand sich morgens beim Erwachen wohl; von Benommensein, oder Uebelkeit und Brechneigung, wie bei der sub. I erwähnten Frau D., war absolut nichts vorhanden.

Um die obgenannten Beobachtungen zu kontroliren, wurden an den folgenden beiden Abenden noch einmal Versuche in der gleichen Weise gemacht.

Beim vorzeitigen Niederlegen ohne Urethan trat, wie beim ersten Versuch, nach einer Stunde unruhiger, durch häufiges Erwachen gestörter Schlaf ein, der erst morgens nach 4 Uhr in einen festen Schlaf überging.

Der Versuch, durch Urethan Schlaf herbeizuführen, fiel fast genau so aus, wie der erste. G. nahm abends 9 Uhr 1,5 gr. Urethan. Die Athmung erfolgte kurz vorher 12 Mal in der Minute, und die Pulsfrequenz betrug 80. Fünf Minuten, nachdem das Mittel genommen war, verbreitete sich, wie beim vorigen Male, über den ganzen Körper eine ziemlich intensive Hitze, die mit erheblicher Schweisssecretion einherging. Das Herz pulsirte schnell und hörbar. (G. leidet an Hypertrophie des rechten Ventrikels nach akutem Gelenkrheumatismus). Die Athmung war beschleunigt, 14 bis 15.

Nach 25 Minuten trat ruhiger Schlaf ein. Die Pulsfrequenz sank schon nach 15 Minuten Schlafes auf 70 in der Minute; die Athmung blieb während des Schlafes dieselbe.

Der Schlaf war jedoch nur ein leiser Halbschlummer, so dass G. bei dem leisesten Geräusche erwachte. Das Sensorium war beim Erwachen ungetrübt.

Als dann nach einer halben Stunde sich der Schlaf noch nicht wieder eingestellt hatte, nahm G. noch 0,5 gr. Urethan, worauf er nach 15 Minuten ruhig einschlief. Dieser Schlaf dauerte dann $5^1/_2$ Stunde.

Das Wohlbefinden beim Erwachen war ein gutes; unangenehme Neben- und Nachwirkungen waren nicht nachweisbar; der Magen ertrug das Urethan sehr gut; auf Darm und Blase übte es keinen Einfluss aus.

Da es fraglich erscheinen konnte, ob nicht an den beiden Abenden, an denen die Urethanversuche bei G. gemacht wurden, der Schlaf auch ohne das Mittel sich eingestellt hätte, zumal ja auch die vorhergehende Nacht jedesmal unruhig gewesen war, so wurde jetzt ein Versuch in der Weise gemacht, dass G. 2 Stunden nach dem Erwachen aus achtstündigem normalen Schlafe sich wieder niederlegte und jetzt (morgens 9 Uhr 15 Minuten) 3,0 gr. Urethan auf einmal zu sich nahm.

Es stellte sich, wie bei den vorigen Versuchen, Herzklopfen und beschleunigte Pulsfrequenz ein; auch die Athmung war anfänglich um 4—5 Athemzüge in der Minute vermehrt; ein über den ganzen Körper verbreitetes Hitzegefühl machte sich geltend. Dieser Zustand dauerte ungefähr 20 Minuten. Dann schwand die körperliche Aufregung allmählig; das Herzklopfen hörte auf; die Anzahl der Athemzüge ging von 18 auf 14 zurück. Es stellte sich zwar Müdigkeit ein, aber kein Schlaf.

G., der fortwährend bei voller Besinnung war, nahm jetzt, 9 Uhr 45 Minuten, noch 1,0 gr. Urethan. Wiederum Herzklopfen, das nach 10 Minuten verschwand, vermehrtes Hitzegefühl, von starkem Schweiss begleitet, ziemlich grosse Schläfrigkeit; die Gedanken reihten sich nicht mehr ordentlich aneinander; die äusseren Sinneseindrücke kamen nur noch vereinzelt und abgeschwächt zum Bewusstsein; sein Körper schien ihm in freier Luft zu schweben, d. h. er fühlte nicht mehr die Unterlage, auf der er sich befand, jedoch Schlaf trat nicht ein. Dieser Zustand hielt etwa 5 Minuten an.

Als sich dann nach weiteren 20 Minuten immer noch kein Schlaf eingestellt hatte, wurde noch 0,5 gr. gegeben, 10 Uhr 10 Minuten. Derselbe Effect, wie vorhin. Das Bewusstsein wurde nach 20 Minuten wieder vollkommen frei, und als G. 11 Uhr 30 Minuten immer noch nicht einge-

schlafen war, wurde von einer ferneren Beobachtung Abstand genommen.

Die Müdigkeit hielt bis nach 12 Uhr an. Um 1 Uhr mittags stellte sich Stirnkopfschmerz ein, der acht Stunden anhielt. Brechneigung war nicht vorhanden; auch fehlten sonstige unangenehme Nebenwirkungen.

Um nun zu constatiren, ob überhaupt ein Hypnoticum im Stande sei, Schlaf herbeizuführen, nachdem dem physiologischen Schlafbedürfniss vollauf Genüge geschehen ist, wurde ein Gegenversuch mit Chloralhydrat gemacht.

Zwei Stunden nach dem Erwachen aus einem 8stündigen festen Schlafe legte sich G. morgens 9 Uhr wieder nieder und nahm 2,0 gr. Chloralhydrat in 1/4 Liter Zuckerwasser gelöst zu sich. Nach 20 Minuten tiefer, ruhiger Schlaf! Derselbe dauerte allerdings nur eine Stunde; er würde aber wahrscheinlich länger gewährt haben, wenn nicht der Strassenlärm ein sehr grosser gewesen wäre.

Das Chloralhydrat als Hypnoticum κατ' ἐξοχήν versagte also selbst hier seine Wirkung nicht.

Obwohl man nun von einem Hypnoticum nicht verlangen kann, dass es Schlaf erzwingt, also unter allen Umständen Schlaf herbeiführt, so beweist dieser Versuch doch wenigstens, dass die Wirkung des Urethans eine schwächere ist, als die des Chloralhydrats.

Diese wenigen Versuche, in nuce geschildert, würden sich folgendermassen präsentiren:

I. Das Mittel wird abends genommen. Auf die Darreichung von 2,0 gr. Urethan in zwei gleichen Dosen tritt fünfstündiger ruhiger Schlaf ein. Nach dem Erwachen leichtes Benommensein und Brechneigung.

II. Das Urethan wird morgens nach dem Aufstehen genommen. Auf 1,0 gr. stellt sich nach 15 Minuten leichte Müdigkeit ein, aber kein Schlaf. Es werden im Verlaufe von 1 Stunde noch 1,5 gr. und 1,0 gr. gegeben. Athmung

um 2—3 Athemzüge beschleunigt, Puls verlangsamt von 74 auf 64. Kein Schlaf. Später leichter Kopfschmerz und geringe Brechneigung.

III. Das Präparat wird abends gegeben. Auf 3,0 gr. in einer Dosis nach 15 Minuten leichter Schlummer, aus dem der Beobachtete bald wieder erwacht. Nach 15 Minuten noch 1,0 gr. Nach 20 Minuten ruhiger Schlaf, der acht Stunden andauert. Herzthätigkeit verlangsamt, Athmung beschleunigt. Keine unangenehme Nebenwirkungen nach dem Erwachen.

IV. 1. Versuch. Das Mittel wird abends genommen. Auf 1,0 gr. in 2 gleichen Dosen nach 40 Minuten ruhiger, achtstündiger Schlaf. Athmung schneller, Puls langsamer, als vorher, grosses Hitzegefühl mit ziemlich profuser Schweissabsonderung. Unangenehme Nebenwirkungen fehlen.

2. Versuch. Gleichfalls abends. Nach Darreichung von 1,5 gr. nach 25 Minuten leichter Halbschlummer, aus dem der Beobachtete bei dem leisesten Geräusche erwacht. Nach 30 Minuten noch 0,5 gr. Nach 10 Minuten Schlaf, der $5^1/_2$ Stunde anhält. Während des Schlafes dieselben Erscheinungen, wie beim 1. Versuch; einige Minuten nach Verabreichung des Mittels Herzklopfen, das etwa 10 Minuten andauert.

3. Versuch. Das Urethan wird morgens 2 Stunden nach dem Aufstehen genommen. 3,0 gr. erzielen nach 20 Minuten leichte Müdigkeit. Es wird nach weiteren 10 Minuten noch 1,0 gr. gegeben. Darauf ziemlich grosse Schläfrigkeit, die zwei Stunden anhält. Nach ferneren 25 Minuten, also 55 Minuten nach Verabfolgung des ersten Mittels, noch 0,5 gr. Derselbe Effect. Kein Schlaf. Später Kopfschmerz. Vor und während der Beobachtung dieselben Erscheinungen, wie beim 1. und 2. Versuch.

Wollen wir jetzt das Resultat aus diesen Untersuchungen über die Wirkung des Urethans bei Gesunden ziehen, so würde sich folgendes herausstellen:

1. Das Urethan ist in Dosen von mindestens 2,0 gr ein leichtes Hypnoticum, das etwas verlangsamend auf den Puls und wenig beschleunigend auf die Athmung wirkt. (Vagusreizung.)

2. Dasselbe besitzt keine nennenswerthen unangenehmen Neben- oder Nachwirkungen.

3. Die Dosirung kann ohne Gefahr bis 4,0 gr und darüber gesteigert werden.

Die Versuche an Gesunden wurden damit geschlossen und nun einige Untersuchungen über die Wirkung dieses Präparates bei Geisteskranken angestellt.

I.

Die 58 Jahre alte Katharine K. leidet an Melancholie und kann in Folge hochgradiger ängstlicher Erregung nicht schlafen.

Sie bekam deshalb längere Zeit als Schlaftrunk: Chloral. hydr. 2,0, Aq. dest., Syr. simpl. $\overline{aa}$ 30,0. Darnach trat in der Regel nach einer halben Stunde Schlaf ein, der durchschnittlich sieben Stunden dauerte.

Versuchsweise wurde ihr jetzt einmal Urethan gegeben: Aethylureth. 3,0, Aq. dest., Syr. simpl. $\overline{aa}$ 25,0, und zwar abends 8 Uhr.

Nachdem sie einige Minuten im Bett geblieben, sprang sie in heftiger Aufregung wieder auf und lief wehklagend und jammernd im Zimmer umher. Das dauerte $1^1/_2$ Stunden so fort, ohne dass von einem hypnotischen Effect des Urethans das Geringste zu bemerken gewesen wäre.

Es wurde ihr nun Chloralhydrat in oben erwähnter Lösung gegeben und ausserdem noch 0,01 Morph. mur.

Darauf stellte sich nach einer halben Stunde ruhiger Schlaf ein, der von 10 Uhr abends bis 5 Uhr morgens dauerte.

An einem der folgenden Abende bekam sie 4,0 gr Urethan. Darnach verfiel sie nach etwa einer halben Stunde in einen unruhigen, fünf Stunden anhaltenden Schlaf.

Am folgenden Abend 1/2 9 Uhr erhielt sie wieder 4,0 gr Urethan. Schlaf erfolgte jedoch erst nach 1 1/4 Stunde; derselbe war nicht tief und dauerte nicht ganz 3 Stunden. Um 1/2 1 Uhr erwachte sie wieder und blieb dann bis 4 Uhr wach.

Sie bekam jetzt einige Zeit hindurch wieder 2,0 gr Chloralhydrat mit 0,01 gr Morph. mur. und zwar jedesmal mit dem Erfolge, dass sich eine halbe Stunde nach Darreichung dieses Mittels ein siebenstündiger, ruhiger Schlaf einstellte.

Der Kranken wurden darauf abends 8 Uhr abermals 4,0 gr Urethan gegeben. Ihre ängstliche Aufregung liess nach 1 1/2 Stunden etwas nach, aber Schlaf erfolgte nicht. Erst gegen 4 Uhr morgens verfiel sie in einen zweistündigen, leichten Schlummer.

Am andern Abend wurde noch einmal ein Versuch mit 4,0 gr gemacht, diesmal jedoch wieder ohne jeden hypnotischen Effect.

II.

Die 34 Jahre alte Barbara F. leidet gleichfalls an Melancholie und in Folge ängstlicher Erregung auch an Schlaflosigkeit. Die Angst ist jedoch in diesem Falle bei weitem nicht so hochgradig, wie bei der vorigen Kranken.

Sie bekam seit einiger Zeit als Schlaftrunk: Acetophenon. gutt. II, Aq. dest., Syr. simpl. aa 25,0, worauf sie gewöhnlich nach einer halben Stunde in einen ruhigen Schlaf verfiel, der cca. sechs Stunden andauerte.

Ihr wurden jetzt 2,0 gr Urethan mit Aq. dest. und Syr. spl. āā 20,0 gegeben, abends 9 Uhr.

Wie die Patientin selbst angab, sei sie nach einer halben Stunde eingeschlafen und um 1/2 3 Uhr wieder erwacht; der Schlaf sei unruhig gewesen.

(Solche Angaben sind selbstverständlich in der Regel cum grano salis zu nehmen; unsere Kranke jedoch ist soweit orientirt und zurechnungsfähig, dass ihre Aeusserungen über ihren Schlaf wohl Glauben verdienen.)

Später bekam sie dann 3,0 gr. Es stellte sich nach einer Stunde ein unruhiger, fünf Stunden dauernder Schlaf ein.

Jetzt wurde wieder einmal einige Abende Acetophenon abwechselnd mit Chloralhydrat gegeben. Die Wirkung dieser Mittel war eine ungleich bessere. Der Schlaf war fest und dauerte durchschnittlich 6—7 Stunden.

Sie erhielt dann abermals 2,5 gr Urethan. Schlaf trat nach 3/4 Stunden ein; derselbe hielt etwa fünf Stunden an.

Eine Dosis von 3,0 gr am nächsten Abend bewirkte nach cca. 40 Minuten wieder einen unruhigen, fünfstündigen Schlaf.

Der Kranken wurden nun noch einmal 3,0 gr gegeben. Nach ungefähr 1 Stunde verfiel sie in einen ziemlich ruhigen, fünfstündigen Schlaf.

III.

Die 20-jährige Margaretha K. ist maniakalisch erregt, fast tobsüchtig und bedarf eines Schlafmittels.

Nachdem ihr längere Zeit hindurch Chloralhydrat mit Morphium gegeben war, wurde jetzt einmal ein Versuch mit Urethan gemacht.

1/2 9 Uhr abends bekam sie 3,0 gr Urethan in Wasser gelöst. Ihre Aufregung liess erst nach 2 Stunden nach. Schlaf erfolgte nach einer ferneren halben Stunde; derselbe dauerte bis 3 Uhr morgens.

Patientin bekam an einem der folgenden Abende um 1/2 9 Uhr 4,0 gr Urethan in Zuckerwasser. Nach 1 1/2 Stunden stellte sich ein unruhiger, zwei Stunden währender Schlaf

ein. Sie fing dann in höchster Unruhe und Aufregung wieder an, im Zimmer auf und ab zu laufen und fortwährend dabei zu lärmen; das dauerte bis 4 Uhr morgens, wo sie erschöpft wieder einschlief.

Auch sie bekam dann wieder einige Zeit hindurch mit gutem Erfolge Chloralhydrat 2,0 mit Morph. mur. 0,01.

Später erhielt sie 4,0 gr Urethan. Ihre Aufregung liess nach Verlauf von 2 Stunden etwas nach; sie verfiel in einen unruhigen Schlaf, aus dem sie nach 2 Stunden wieder erwachte.

Die Kranke bekam am folgenden Abend 1/2 9 Uhr wiederum 4,0 gr. Sie war von 1/2 11 Uhr bis 2 Uhr morgens ruhig; ob sie die ganze Zeit hindurch geschlafen, war nicht sicher nachzuweisen.

IV.

Der 34 Jahre alte Johann G. leidet an Dementia paralytica progressiva und kann wegen seiner permanenten Hallucinationen nachts nicht schlafen.

Er nahm längere Zeit mit Erfolg 2,0 gr Chloralhydrat.

Auch hier wurde ein Versuch mit Urethan gemacht; abends 1/2 9 Uhr bekam er: Aethylureth. 3,0, Aq. dest., Syr. simpl. āā 25,0. Seine Aufregung milderte sich nach einer halben Stunde etwas, und nach einer weiteren halben Stunde stellte sich Schlaf ein, der bis morgens 1/2 5 Uhr andauerte.

Nach Angabe der Wärter sei der Kranke diese Nacht ruhiger gewesen, als sonst, wo er Chloralhydrat bekommen hätte; da habe er gewöhnlich gegen 2 oder 3 Uhr angefangen zu scandaliren.

Am folgenden Abend bekam der Patient 4,0 gr. Dies Mal wirkte das Mittel prompt. Eine halbe Stunde nach Verabreichung des Mittels verfiel er in einen festen, acht Stunden anhaltenden Schlaf.

Nach dem Erwachen klagte er jedoch über Kopfschmerzen und Uebelkeit.

Eine Dosis von 3,0 gr, die der Kranke am nächsten Abend erhielt, rief 1/2 Stunde nach Darreichung des Urethans ruhigen, siebenstündigen Schlaf hervor.

V.

Der 56-jährige Paralytiker Georg F. bedarf gleichfalls eines Schlafmittels.

Er bekam bisher 2.0 Chloralhydrat mit 0,01—0,02 Morph. mur., wonach durchschnittlich nach 30—40 Minuten Schlaf erfolgte.

Hier wurden jetzt abends 1/2 9 Uhr 2,0 gr Urethan gegeben. Die Aufregung des Kranken dauerte noch bis 11 Uhr fort; erst dann stellte sich Schlaf ein, der bis 2 Uhr morgens dauerte.

Am folgenden Abend nahm er 3,0 gr, jedoch ohne jede Wirkung.

Es wurden dann 4,0 gr gegeben. Darnach trat nach 1 1/2 Stunden Schlaf ein, der etwa 4 Stunden anhielt.

Die gleiche Dosis am andern Abend bewirkte nach 15 Minuten einen siebenstündigen, nicht sehr festen Schlaf.

VI.

Der 24 Jahre alte Joseph W. ist wegen ziemlich hochgradiger maniakalischer Erregung fast absolut schlaflos.

Er bekam abends 9 Uhr 3,0 gr Urethan in Wasser. Darauf stellte sich nach 20 Minuten ruhiger, bis fünf Uhr morgens anhaltender Schlaf ein.

Am folgenden Abend bekam er abermals 3,0 gr. Nach etwa einer Stunde fing er an, ruhiger zu werden; er schlief von 1/2 11 Uhr bis morgens 5 Uhr.

Zur besseren Uebersicht soll nun im folgenden versucht werden, die Ergebnisse dieser Untersuchungen in einem Schema darzustellen:

Name und Alter des Untersuchten:	Krankheit:	Dosis des Urethans:	Wann trat die Wirkung nach Darreichung des Urethans ein?	Welche Wirkung?	Wie lange Schlaf resp. Ruhe?	Welche unangenehmen Nebenwirkungen?
K., Katharine, 58 Jahre,	Melancholie mit hochgradiger ängstlicher Erregung.	3,0 gr	—	—	—	—
dieselbe.	dto.	4,0 gr	1/2 Stunde	unruh. Schlaf.	5 Stunden	—
„	„	4,0 gr	1 1/4 „	dto.	2 3/4 „	—
„	„	4,0 gr	1 1/2 „	geringe Beruhigung; kein Schlaf.	—	—
„	„	4,0 gr	—	—	—	—
F., Barbara, 34 Jahre,	Melancholie mit geringer Aufregung.	2,0 gr	1/2 Stunde	unruh. Schlaf.	5 Stunden	—
dieselbe.	dto.	3,0 gr	1 „	„ „	5 „	—
„	„	2,5 gr	3/4 „	„ „	5 „	—
„	„	3,0 gr	40 Minuten	„ „	5 „	—
„	„	3,0 gr	1 Stunde	zieml. ruh. Schlaf.	5 „	—
K., Margaretha, 20 Jahre,	Maniakalisch erregt.	3,0 gr	2 1/2 „	Schlaf.	4 „	—
dieselbe.	dto.	4,0 gr	1 1/2 „	unruh. Schlaf.	2 „	—
„	„	4,0 gr	2 „	„ „	2 „	—

dieselbe.	dto.	4,0 gr	2 Stunden	Ruhe.	$3^1/_2$ Stunde	—
G., Johann, 34 Jahre,	Paralyse.	3,0 gr	1 „	Schlaf.	7 Stunden	—
derselbe.	dto.	4,0 gr	$^1/_2$ „	„	8 „	Kopfschmerz und Uebelkeit nach dem Erwachen.
„	„	3,0 gr	$^1/_2$ „	„	7 „	—
F., Georg, 54 Jahre,	Paralyse.	2,0 gr	$2^1/_2$ „	Schlaf.	3 „	—
derselbe.	„	3,0 gr	—	—	—	—
„	„	4,0 gr	$1^1/_2$ Stunde	Schlaf.	4 Stunden	—
„	„	4,0 gr	$^1/_4$ „	unruh. Schlaf.	7 „	—
W., Joseph, 24 Jahre,	Maniakalisch erregt.	3,0 gr	20 Minuten	Schlaf.	$7^1/_2$ Stunde	—
derselbe.	dto.	3,0 gr	$1^1/_2$ Stunde	„	$6^1/_2$ „	—

Das Resultat aus diesen Versuchen ist also im grossen und ganzen kein sehr erfreuliches.

In 3 Fällen versagte das Mittel in einer Dosis von 3,0 resp. 4,0 gr seinen hypnotischen Effect vollständig.

In 12 Fällen stellte sich die Wirkung erst nach einer Stunde und darüber ein, 4 Mal sogar erst nach 2 resp. 2½ Stunden.

(Es dürfte fraglich erscheinen, ob die so spät erfolgte Ruhe in diesen Fällen überhaupt noch auf Rechnung des Urethans zu setzen ist.)

Nur in 9 Fällen trat wirklich ruhiger Schlaf ein, der 1 Mal 3 Stunden, 2 Mal 4 Stunden, 1 Mal 5 Stunden, 1 Mal 6½ Stunde, 2 Mal 7 Stunden, 1 Mal 7½ Stunde und 1 Mal 8 Stunden dauerte.

In allen anderen Fällen erfolgte höchstens ein kurzdauernder, unruhiger Schlummer.

Aus alle dem ergiebt sich nun, dass das Urethan selbst in Gaben von 3,0 und 4,0 gr ein unsicher wirkendes Hypnoticum ist, das bei Geisteskranken nur in Fällen wenig hochgradiger Erregung versuchsweise einmal in Anwendung gezogen werden kann.

Jedenfalls wird es nicht im Stande sein, das Chloralhydrat, Morphium etc. zu verdrängen.

Was den „Mangel jeder unangenehmen Nebenwirkung“ anbetrifft, so müssen wir zugeben, dass wir darin fast vollständig mit den zu Eingang genannten Untersuchern übereinstimmen.

Wenn nur nicht die Hauptwirkung auch mangelte! —

Zum Schlusse erfülle ich noch gern die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *Grashey* für die freundliche Anregung zu dieser Arbeit und für die gütige Ueberlassung des Materials, sowie Herrn Assistenzarzt Dr. *Krämer* für seine Unterstützung bei den Beobachtungen meinen wärmsten Dank auszusprechen.